

T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KALP VE DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**Homosistein düzeyinin abdominal aort anevrizması ile  
ilişkisi ve derecelendirilmesi**

UZMANLIK TEZİ  
DR.DENİZ ŞEREFLİ

İZMİR 2015

DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ: PROF.DR. S. KIVANÇ METİN

## TEŐEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleri ile eğitimime katkıda saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Öztekin Oto, Prof. Dr. Hüdai Çatalyürek , Prof. Dr. BaranUđurlu, Prof. Dr. E. Erdem Silistreli, Prof. Dr. Cenk Erdal, Prof. Dr. O. Nejat Sarıosmanoğlu , Prof. Dr.Özalp Karabay'a ayrıca tezimi yöneten, tezimin gerçekteşmesinde büyük emeği olan Prof. Dr. S. Kıvanç Metin'e

Tezimin gerçekteşmesinde büyük yardımlarını ve desteklerini gördüğüm fakültemiz Radyoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Doç. Dr. Aytaç Gülcü' ye, Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Doç. Dr. Ali Rıza Şişman' a

Uzun ve yorucu geçen asistanlığım boyunca iyi ve kötü günlerimi paylaştığım asistan arkadaşlarıma, servis ve yoğun bakımımızın hemşire ve personellerine, ameliyathanemizin hemşire ve personellerine, poliklinik çalışanlarımıza; Beni bugünüme getirene kadar her türlü zorluğa göğüs geren, sevgi ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen aileme;

Asistanlık hayatım boyunca ona ayırabildiğim kısıtlı zamana rağmen; sonsuz sevgi ve desteğini benden hiç esirgemeyen, hayatı paylaştığım eşim Gökçen Şerefli'ye Saygı, sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

## İÇİNDEKİLER

1-KISALTMALAR.....	4
2-ÖZET.....	5
3-GİRİŞ VE AMAÇ .....	7
4- GENEL BİLGİLER.....	7
4.1- AORT ANEVİZMALARINI .....	7
4.1.1- AORT ANEVİZMALARININ SINIFLAMASI .....	8
4.1.2- ABDOMİNAL AORT ANEVİZMASI .....	10
4.2- HOMOSİSTEİN .....	17
5-GEREÇ VE YÖNTEM .....	21
6-BULGULAR .....	24
7.TARTIŞMA .....	29
8-SONUÇ .....	31
9-KAYNAKLAR .....	32

## **1.KISALTMALAR**

Abdominal Aort Anevrizması AAA

Bilgisayarlı Tomografik Anjiografi BTA

Diabetes Mellitus DM

Hipertansiyon HT

Hiperhomosisteinemi HHS

Manyetik Rezonans İmagine MRI

Koroner Arter By-pass Greftleme KABG

Ultasonografi USG

## **2.ÖZET**

**Abdominal aort anevrizması olguları serum homosistein düzeylerinin, Koroner Arter Bypass Greft(KABG) uygulanmış hastaların ve kontrol grubunun homosistein düzeyleri ile kıyaslanması.**

**Dr. Deniz ŞERFLİ, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, İzmir 2015, Türkiye ([deniz.serefli@deu.edu.tr](mailto:deniz.serefli@deu.edu.tr))**

### **Amaç:**

Abdominal aort anevrizma olgularında ölçülen Homosistein düzeylerine göre, homosisteinin hastalık taramasında kullanılabilir bir parametre olup olmadığının araştırılması.

### **Gereç ve yöntem:**

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı'nda 02/01/2015 ve 30/06/2015 tarihleri arasında infrarenal aort anevrizma tanısı olan hastaların, yine bu tarihler arasında KABG uygulanan hastalar ve anevrizması olmayan kontrol hastaları prospektif olarak araştırma için kayıt edilmiştir. 40 yaş ve üzerinde toplam 55 hasta kabul edilmiş ve hastaların tümü çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen infrarenal aort anevrizması tanısı alan, KABG yapılan ve kontrol grubu hastalarının yaşları 42 ile 82 arasında saptandı. Erkek hasta sayısı 31, kadın hasta sayısı 24 olarak kayıt edildi.

**Tartışma:** Literatürdeki major çalışmalara paralel olarak çalışmamızda, anevrizma olgularında homosistein yüksekliğinin kontrol grubuna göre anlamı derecede yüksek

olduğunu ortaya koyduk.

Diğer taraftan anevrizma olgularının CABG olguları ile karşılaştırılmasında anevrizma olgularında homositein düzeyinin anlamlı derecede arttığı istatistiksel olarak gösterildi.

**Sonuç:** Sonuç olarak çalışmamızda tespit edilen yüksek homosistein düzeyi ile AAA arasındaki korelasyon literatürle uyumludur. Ancak bu çalışma küçük ölçekli bir çalışma olduğundan HHS 'nin AAA tanı ve/veya taramasında kullanılabilmesi için çok daha geniş hasta gruplarının dahil edildiği ,farklı yaş grupları arasında ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

## ABSTRACT

**Comparison of serum homocysteine levels between abdominal aortic aneurysm, CABG patients and control cases.**

**Dr.Deniz Şerefli, Department of Cardiovascular Surgery, Medical**

**School, Dokuz Eylül University, Izmir 2015, Turkey ([deniz.serefli@deu.edu.tr](mailto:deniz.serefli@deu.edu.tr))**

**Objective:** To evaluate homocysteine as a predictor according to its serum levels in patients with abdominal aortic aneurysm.

**Material and Methods:** Patients with infrarenal aortic aneurysm were compared with CABG cases and control group. All cases were hospitalized in Department of Cardiovascular Surgery, Dokuz Eylül University Faculty of Medicine between January 2<sup>nd</sup>, 2015 and June 30<sup>th</sup>, 2015. All 55 patients were older than 40 years ranged between 42 and 82. Female/male ratio was 24/31.

**Conclusion:** Homocysteine levels in abdominal aortic aneurysm cases were significantly higher when compared to control group as it has been considered in major studies. Additionally, when compared to CABG cases, homocysteine levels were significantly higher in aneurysm group.

**Result:** Correlation between increased homocysteine levels and abdominal aortic aneurysms shown in our study is similar to literature. However to offer increased homocysteine level as a predictor of AAA, further multicentered, large numbered studies are needed.

### 3.GİRİŞ ve AMAÇ

Aortanın herhangi bir segmentinin, olması gereken transvers çapının normal değerlerinin %50'sinden fazla kalıcı olarak genişlemesi aort anevrizması olarak tanımlanır. Aortik patolojiler arasında en sık Abdominal Aort Anevrizması (AAA)görülmektedir.

Biz çalışmamızda, Abdominal aort anevrizması olan olgularda yüksek homosistein yüzeyinin birlikteliğini ve homosisteinin anevrizma tanı ve taramasında belirleyici parametre olup olmadığını ortaya koymayı amaçladık.

Homosistein anevrizma gelişim etkenleri arasında aterosklero nedenli olması nedeniyle majör bir yere yeri olabilir.

Hiperhomositeineminin hangi mekanizma ile damar hasarı geliştirdiği henüz tam olarak açıklanamamış olmakla beraber homosisteinin arter hasarından sorumlu olduğu hipotezi 1969 yılında Mc. Cully' nin çalışmasıyla ortaya atılmıştır. (1)

Endotel hücre hasarıyla platellet aktivasyonu ve thrombomodülin ekspresyonunu artması , protein C aktivasyonu , doku faktör aktivasyonu ve LDL oksidasyon artışına neden olur ve homosisteinin ateroskleroza zemin hazırlayışını tanımlayabilir. Örneğin homosistinürisi olan hastalarda platellet aktivasyonunun bir ölçütü olan tromboksan metabolitlerinin atılımı artar. (2)

02.01.2015 – 30.06.2015 tarihleri arasında Dokuz Eylül Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi ABD. kliniğine başvuran 58 olgu ile yaptığımız çalışmada, Abdominal aort anevrizması ve hiperhomosisteinemi arasındaki bu sıkı ilişkiyi ortaya koymaya çalıştık.



## 4.GENEL BİLGİLER

### 4.1. AORT ANEVRIZMALARI

Aortada anevrizma deyimi lokalize bir alanda normal çapın %50'sinden geniş (1.5 kat) olmasıdır. (3)

#### Erişkinde ortalama aort çapları (4,5)

##### **annulus**

erkek 2.6±0.3 cm

kadın 2.3±0.2 cm

##### **sinüs valsalva**

erkek 3.4±0.3 cm

kadın 3.0±0.3 cm

##### **aortik root 3.7 cm >**

##### **proksimal assenden aorta**

erkek 2.9±0.3 cm

kadın 2.6±0.3 cm

##### **Assendan aorta 3.7 cm>**

**Desendan aorta 2.8 cm>**

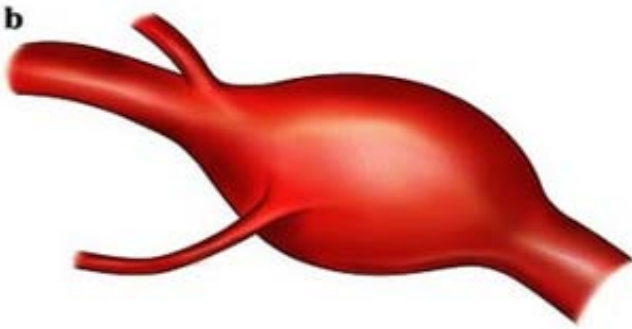
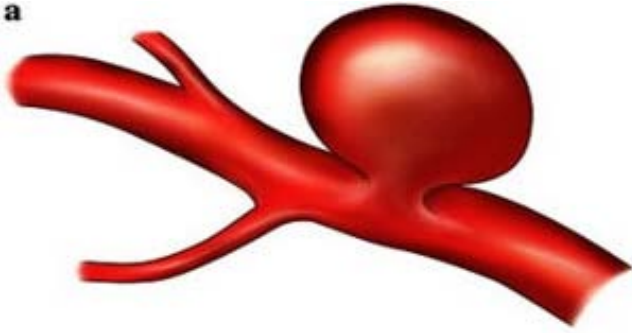
**Abdominal aort**

erkek 2.1 cm

kadın 1.9 cm

#### **4.1.1. AORT ANEVRIZMALARININ SINIFLAMASI**

**Şekile göre**



a) Fusiform

b) Sakküler

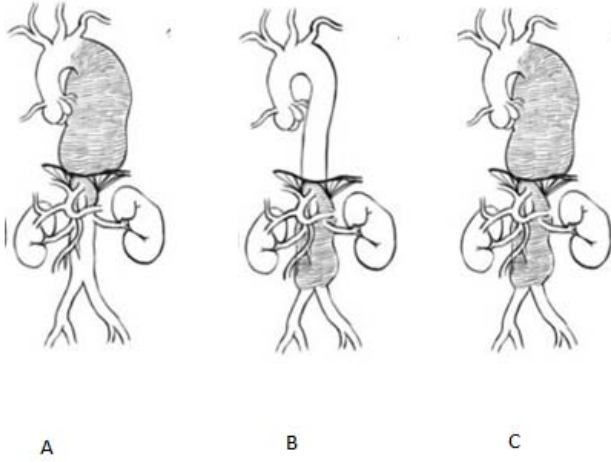
## 2. Morfolojiye göre

Gerçek

Yalancı

Dissekan

## 3.Lokalizasyona göre



A) Torasik

B) Torakoabdominal

C) Abdominal

## 4. Etiyolojiye göre

Nonspesifik, dejeneratif (aterosklerotik)

Konjenital lezyonlar

Travmatik

İyatrojenik

Mediyal dejenerasyon, disseksiyon

Genetik sendromlar (marfan v.b.), takayasu, tuberous sclerosis

inflamatuar, infeksiif (mikotik v.b.), Bağ dokusu bozuklukları (Behçet vb.)

## 4.1.2. ABDOMİNAL AORT ANEVİZMASI

### Tanım

Aortada anevrizma deyimi lokalize bir alanda normal çapın %50'sinden geniş (1.5 kat) olmasıdır .(6) Normal infrarenal aorta çapı ortalama olarak erkeklerde 21,4 mm, kadınlarda 18,7 mm'dir. Abdominal aort anevrizması (AAA) lokalize bir alanda kalıcı olarak infrarenal aorta çapının 3 cm'i aşması olarak ifade edilebilir .(7) Büyük çoğunluğu infrarenaldır. Suprarenal uzantılı anevrizmalar genellikle torakoabdominal aort anevrizmaları ailesinde yer almaktadır.

Abdominal aort anevrizması aortik patolojiler arasında en sık görülen lezyondur. Sıklıkla yaş ile orantılı olarak artar ve 64-75 yaş arası toplumun ortalama %5'inde mevcuttur.

### Etyoloji

Çoğunlukla sebep bilinmemektedir. En çok sorumlu tutulan faktörler kalıtsal geçiş, hipertansiyon, sigara, enfeksiyon ajanları , ileri yaş ve erkek cinsiyettir.

Anevrizmaların etiyolojik sınıflandırılması:

#### A-Konjenital

Medial agenezi , Ehlers-Danlos sendromu, Marfan sendromu, Disekan anevrizmalar,

Poststenotik anevrizmalar , Konjenital vasküler malformasyonlarda anevrizmal değişiklikler,

Diğer (elastin-kollajen defektleri)

#### B-Enflamatuar

Bakteriyel (Mikotik)

Sifilitik 9

Viral

## C-Endokrin

Gebelik ile ilgili anevrizmalar

## D-Travmatik

## E-Dejeneratif

Arterioskleroz

Medial nekroz

Fibrodisplazi

## *F-Neoplastik*

Abdominal aort anevrizmalı hastalarda %10-15 aile anamnezi mevcuttur. Anevrizma etyolojisinde en sık görülen sendrom Marfan sendromu 15 no'lu kromozomdaki fibrillin genindeki defekte bağlıdır ve otozomal dominant geçişlidir. Ehlers-Danlos sendromu, psödoksantoma elastikum (otozomal resesif elastin eksikliği), homosistinüri, Erdheim sendromu (anuloaortik ektazi), Noonan sendromu, Klippel- Feil sendromu, frajil-x sendromu, familyal hemorojik telenjektazi, herediter polikistik böbrek hastalığı, Turner sendromu anevrizma oluşumuna yol açan diğer sendromlardır.

Anevrizma oluşumu, aktive olmuş lökositlerden salınan "elastaz" enziminin aşırı üretimi aort duvarında hasarlanmaya, elastikiyetin kaybolmasına ve kompliansı bozulan aortanın dilate olmasına bağlanmıştır.

Tüberküloz ve sifiliz gibi bazı kronik infeksiyonların aortit zemininde bulunduğu, bunların ayrıca medial dejenerasyon ve ateroskleroza tetiklediği saptanmıştır.

## **Klinik**

Olguların yaklaşık 3/4'ü asemptomatiktir. Semptomlar genellikle anevrizmanın büyümesi ve çevre yapılara basısı, rüptür, embolizasyon ve trombozabağlı olarak ortaya çıkar. En sık semptom karın ve bel ağrısıdır. Barsaklara olan bası nedeniyle bulantı, kusma meydana gelebilir. Nadiren üretral obstruksiyon meydana gelebilir. Distal embolizasyon veya anevrizmanın trombozu ile meydana gelen extremitte iskemisi ile ortaya çıkabilir. Ani ortaya çıkan ve pozisyon ile değişmeyen şiddetli karın ve bel ağrısı hızlı büyüme veya rüptürün göstergesidir. Hızlı büyümeye bağlı olarak meydana gelen ağrının somatik sinirlerle ilgili olduğu düşünülmektedir. Olguların yaklaşık %20'si (ülkemizde yaklaşık 1/3'ü) rüptür ile hastaneye başvurmaktadır.

## **Tanı Araçları:**

Batın palpasyonu spesifitesi ve sensitivitesi düşük olmakla beraber özellikle zayıf hastalarda ve çap büyüdükçe değeri artar. X-Ray direkt karın grafisi ise anevrizma duvarını gösterebilir, ancak spesifitesi kalsiyumun görülebilirliği ile orantılı olarak düşüktür (%67-75). Günümüzde ilk tanıda USG değerini korurken özellikle cerrahi uygulanacak hastalarda bazı sakıncalar taşısada anomalileri tanımada başarılı , relatif olarak ucuz, hızlı, rüptürlerde ve anevrizmanın uzanımını göstermede güvenilir bir tanı yöntemi olan kontrastlı BT iyi bir seçenektir.

Kontrastlı BT torakoabdominal kesitleri içermelidir ve böylece assosiyetoraksik anevrizmada tanınabilir.

Anjiyografiyi de içeren yöntemler özellikle periferik arter hastalığı, eşlik eden popliteal anevrizma, atnalı böbrek gibi anomaliler, renal arter stenozu şüphesi, visseral iskemi ve fistülizasyon şüphesinde tercih edilmelidir.

Tanı Aracı	Genel Tanımlama	Avantaj	Dezavantaj
<b>B-mode USG</b>	İlk tanı, tarama ve izlemde tercih edilen tetkik, sıklıkla kullanılır	Kolaylıkla ulaşılabilir, ucuz, güvenilir (%82-99). İyonize ışın içermez	Barsak gazları görüntüyü bozabilir, paravisseral aortayı vizüalize etmekte yetersiz, tecrübe gerektirir
<b>BT (kontrast)</b>	Çap ve lokalizasyonu saptamada oldukça başarılı, sıklıkla kullanılır	Kolaylıkla ulaşılabilir, güvenilir, asosiyel torasik anevrizmayı tanıyabilir, AAA'nın proksimal ve distal yayılımını, anatomik anomalileri iyi gösterir, rüptürlerde değerli tanısal test. Aort duvar kalınlığını ölçmek mümkün. Trombüs içine kanamayı tespit eder. Paraaortik fibrozis varlığını gösterir.	Pahalı, kontrast (alerjik reaksiyon, nefrotoksisite) ve radyasyon gerektirir, hastanın hareketi ile görüntü bozulur
<b>3D Görüntüleme</b>	Kontrastlı BT görüntülerinin üç boyutlu hale getirilmesidir	Aortanın tortiyozitesinden dolayı kesitsel görüntülerde anevrizma çapları, özellikle torasik aortada abartılı olarak daha büyük ölçülebilir. Bu nedenle 3D rekonstrüksiyonlar gereklidir.	Pahalı, çok zaman ve emek gerektiriyor
<b>BT anjiyogram</b>	BT ve anjiyonun kombinasyonu, kullanımı sık değil	Aortanın ve çevre yapılarının 3 boyutlu görüntüsü, invaziv anjiyo gereksinimini ortadan kaldırır	Pahalı, özel bir rekonstrüksiyon çalışması gerektirir, kontrast madde verilme zorunda
<b>MRI</b>	İnflamatuvar anevrizmada değerli, kullanımı sık değil	3 boyutlu imaj verir, proksimal ve distal yayılımı gösterir, radyasyon vermez,	Pahalı, uzun süreli, boyutsal rezolüsyonu sınırlı, hastaya bağlı kontrendikasyonlar taşır (kloströfobi, metal klipler)
<b>MR anjiyografi</b>	MR ve anjiyo kombinasyonu, kullanımı sık değil	Branş tutulumunu tanıyabilir, 3 boyutlu imaj verir, proksimal ve distal yayılımı gösterir, radyasyon vermez	Pahalı, süresi uzun
<b>Anjiyografi</b>	AAA tanısında yarar az, kullanımı sık değil	Visseral arterleri görüntüler, asosiyel arteriyel oklüzyon hastalığı gösterir. Ek periferik arteriyel anevrizmaları ve aortavenöz fistülü tanıyabilir	Pahalı, kontrast gerektirir (alerjik reaksiyon, nefrotoksisite) lümeni kaplayan trombüs nedeniyle AAA'ı çapını doğru şekilde yansıtmayabilir

KAYNAK: Aort Cerrahisi Kılavuzu, s. Aort Cerrahisinde Tanı ve Tedavi Kılavuzu-2008 ,TKDC

## Tarama

Elektif cerrahi mortalitesi %5'in altında iken rüptüre hastalarda bu oran %50 civarındadır.

Bu oran sadece hastaneye ulaşarak operasyon şansı bulanları yansıttığından rüptürün gerçek mortalite oranı olasılıkla %90'ın üzerindedir.

Rüptürün yüksek mortalitesi nedeniyle bu hastaları elektif opere edebilmek için erken tanı gerekmektedir. Bu nedenle 60-65 Yaş üzerinde AAA risk faktörü taşıyan hastalara USG ile tarama önerilmektedir. 65 yaş üzeri bir erkek olguda AAA ile ilgili aile hikayesi, sigara kullanımı, hipertansiyon, KOAH, aterosklerotik hastalık (karotis stenozu, periferik arter

hastalığı v.b.), periferik arter anevrizması (özellikle popliteal ve ilyak arter) mevcut ise USG ile infrarenal aorta çapı ölçümü önerilmektedir. USG sonucu normal olan hastalarda ek tetkike veya taramaya gerek yoktur. Kadınlarda insidansın düşük olması nedeniyle taramaya gerek görülmemektedir.

## **İzlem**

Nonoperatif izlem komorbiditeyi azaltma ve anevrizma büyüklüğünün izlemi üzerinde yoğunlaşır.

- 3-5 cm arasında çapı olan, rüptür riski düşük, asemptomatik küçük anevrizmalı hastalar
- 5-5,9 cm çap ve yüksek riskli olgular
- sağ kalım oranı düşük hastalar

İzlemde genel risk faktörlerinin azaltılması, tansiyon kontrolü (özellikle beta blokerler ile), varsa

KOAH tedavisi, konstipasyonun engellenmesi ve sigaranın bırakılmasını içerir. Sigaranın bırakılmasının rüptür üzerinde minimal etkisi olduğu düşünülmekte ancak esas faydanın operatif riskin azaltılmasındaki rolüdür.

## **Kardiyak Değerlendirme**

Yapılan değerlendirmelerde abdominal aort anevrizmalı hastaların ancak %5-10'unda normal koroner arterlerin varlığı saptanmaktadır. AAA cerrahisi sonrası görülen ölümlerin %60'ı kardiyak kökenli iken perioperatif myokard infarktüsü mortalitesi %70 civarındadır. Cerrahi sonrası geç dönem mortalitede de en önemli neden Koroner arter hastalığıdır (KAH). AAA cerrahisi öncesi kardiyak açıdan asemptomatik olan olgularda kardiyak komplikasyon %2'nin altındadır.

Elektif AAA cerrahisi geçirecek hastalarda kardiyak açıdan asemptomatik, koroner arter hastalığı riski düşük hastalarda noninvaziv testler (myokard perfüzyon sintigrafisi, stress



ekokardiyografi) ile KAH araştırılması önerildiği gibi, bazı yayınlarda rutin koroner anjiyografi önerilmektedir. (7,9)

## **Cerrahi Endikasyon**

Cerrahi endikasyon kararı aort anevrizmalarında kompleks bir değerlendirmeyi gerektirir. Çap en önemli gösterge olmakla beraber tek belirleyici değildir ve kişisel farklılıklar ve cerrahın deneyimi de göz önüne alınmalıdır.

Literatürdeki büyük çalışmalara göz atacak olursak; Sterpetti, 40000 otopsi üzerinde yaptıkları çalışmada rüptürün anevrizma çapı ile orantılı olduğu belirtilmiş ve 5 cm 'in altındaki çapta rüptür

gelişen olguların %5 oranında olduğunu belirtmiştir (10). Yine bir başka otopsi çalışması Darling ve arkadaşlarının 23 yıllık bir zaman dilimi ve 24000 olgu üzerinde gerçekleştirdikleri çalışmadır (11). Bu çalışmada 4 cm çapta meydana gelen rüptürler nedeniyle erken cerrahi önerilmiştir. Ancak otopsi çalışmalarının dezavantajı anevrizmanın sıvı doldurularak ölçümü ve fizyolojik kan basıncı ile oluşan çapı yansıtmadaki hata payıdır. Anevrizma çapı ile orantılı olarak yükselen yıllık rüptür riski 4 cm

altında %0, 4.5 cm için %1, 5.5 cm için %11 ve 6.5 cm için %26 civarında hesaplanmıştır. Birçok cerrah rüptür riskinin operatif riski aştığı koşullarda cerrahinin endike olduğunu düşünmektedir.

Erken cerrahiye savunan grup (5cm altında) genç ve cerrahi riski düşük olgularda operatif mortalitenin oldukça düşük olduğunu ve yaşın ilerlemesiyle komorbiditenin ve cerrahi riskin artabileceğini, bu nedenlerle erken cerrahinin iyi bir seçenek olduğunu belirtmektedirler. 5 cm altındaki küçük anevrizmalarda 5 yıllık rüptür riski Guirguis'in klinik çalışmasında %2 (12), Brown'un klinik çalışmasında %0 (13), Mayo'dan Nevitt'in genel populasyon üzerinde yaptığı çalışmada %0 olarak belirtilmektedir (14). Yine bir başka populasyon çalışmasında Glimaker 7 yıllık riski 5cm altında %2.5 olarak belirtmiştir (15).

Kliniğe başvuran hastaların çoğunun hızlı büyüme gösteren semptomatik hastalar olması nedeniyle populasyon çalışmalarının rüptür riskini klinik çalışmalardan daha iyi yansıttığı düşünülmektedir. UK küçük anevrizma çalışmasında (UK small aneurysm trial) 5.5 cm altında opere edilen hastalar ile izlenen ve 5.5 cm üzerinde opere edilen hastalar karşılaştırılmış ve 8 yıllık dönemde total mortalitede fark bulunamamıştır. 8 yıldan sonra erken cerrahi grupta mortalite daha düşük bulunmuştur(16). ADAM (Aneurysm Detection and Management study) çalışmasında da benzer olarak erken elektif cerrahinin mortaliteyi düşürmediği belirtilmiştir(17). Toplam 15600 hastanın izlendiği Chichester ve Worthing çalışmalarında izlenen hastalarda rüptüre bağlı mortalitede 5 yıllık 43%, 11 yıllık % 21 azalma tespit edilmiş, ancak Chichester çalışmasında total mortalitede anlamlı fark bulunamamıştır. Çalışmanın ışığında 6 cm den küçük anevrizmaların USG ile izlemi güvenli bulunmuş ancak izlem aralıkları çap arttıkça daha kısa olması (3-4.4 cm yıllık izlem, 4.5-5.9 cm, 3 ay aralıklarla izlem) ve hızlı büyüme ile semptomatik hastalarda cerrahi uygulanması gerektiği belirtilmiştir (18).

Bernstein ve Chan 99 yüksek riskli hastayı 3 aylık USG ile 2.4 yıl izlemişler ve en yüksek rüptür riskinin 6 ayda 0.4 cm 'nin üzerinde büyüme gösteren anevrizmalar olduğunu küçük anevrizmaların rüptür riskinin düşük olduğunu belirtmişler ve optimal cerrahi endikasyon olarak 6cm ve üzeri çap ile hızlı büyüme (6 ayda 0.5 cm ve üzeri çap artışı) olarak belirlemişlerdir (19). Cronenwett ise küçük anevrizmalarda rüptür riskinin diastolik kan basıncı, başlangıçta ölçülen çap ve KOAH'ın derecesi ile orantılı olduğunu belirtmektedir (20).

Cerrahi kararın belirlenmesinde hiç kuşkusuz özellikle genç ve aktif yaşama sahip olguların hayat kalitesi de göz önüne alınmalıdır. Bu bilgiler ışığında anevrizma rüptür riski, hastanın medikal riski, cerrahinin uygulandığı merkez faktörü, hayat beklentisi ve bazen de hastanın seçimi endikasyon üzerinde etkili olduğunu söyleyebiliriz. Cerrahi endikasyon protokolüne göre medikal riski düşük, aktif yaşama sahip 5,5 cm' nin üzerindeki olgular, 6cm ve üzeri

çap ve çaptan bağımsız olarak semptomatik ve hızlı büyüyen anevrizmalarda (6 ayda 0.5cm, yılda 1cm üzeri) cerrahi uygulanmalıdır.

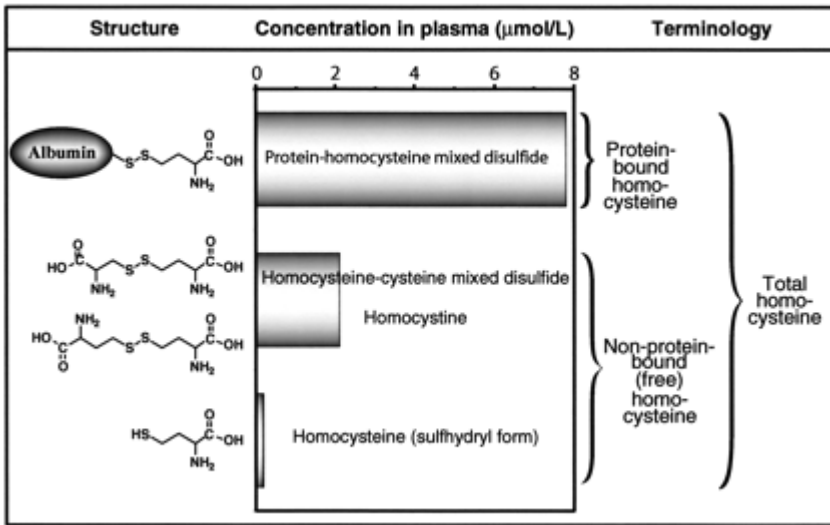
### **Endovasküler tedavi gelişimleri**

Volodos ve ark. (1991) aort rekonstrüksiyonu için kendiliğinden fiske olan sentetik endoprotezlerin kullanımı ile ilgili deneyimlerini yayınlamışlardır. Aynı yıl içerisinde Parodi ve ark.(1991) endovasküler yolla, modifiye bir stent ve greft materyali kullanarak tedavi uyguladıkları olguları yayınlamışlardır. 1993 yılına gelindiğinde, Endovascular Technologies tarafından geliştirilen ilk endoluminal stent-greft kullanılmıştır. Bu greft, daha sonradan yan etkileri ve işlev bozukluğu nedeniyle piyasadan kaldırılan Ancure stent grefte geliştirilmiştir. 1993 yılından bu yana, her birinin diğerlerinden farklı üstünlükleri olduğu iddia edilen, yaklaşık olarak 20 farklı tipte stent-greft geliştirilmiş ve klinik kullanıma sunulmuştur (Rutherford ve ark., 2004). Parodi ve Chuter gibi tasarım hataları içeren ve açık cerrahi yöntemle karşılaştırıldığında hastada daha fazla risk oluşturan stent-greftlerden bazıları, Ancure stent-grefti takiben klinik kullanımdan çekilmiştir. Endovasküler onarım uygulamalarındaki süreç ve gelişmeler bu tedavi yöntemi ile ilgili tam olmasada bazı netliklerin ortaya çıkmasını sağlamıştır. Endovasküler onarımda mortalite ve morbidite cerrahiye göre daha düşük olmakla beraber yeniden girişim ve rüptür riski tamamen ortadan kaldırılamaz (21). Bir çalışmada rüptüre abdominal anevrizmalarda endovasküler girişimin cesaret verici olduğu belirtilmektedir.(22). Başka bir çalışmada endovasküler onarımın uzun dönem sonuçlarında anevrizma çapının önemli bir belirleyici olduğu vurgulanmaktadır. Küçük çaplı anevrizmaların (5 cm den küçük) endovasküler onarım için en uygun aday olduğu ancak 6 cm' den büyük anevrizmalarda rüptür ve cerrahi girişim gereksiniminin yüksek ve beklenen yaşam süresinin düşük olduğu belirtilmektedir (23).

## 4.2. HOMOSİSTEİN

Homosistein, hayvansal proteinlerde bol miktarda bulunan metioninin demetilasyonu ile elde edilen, kükürt içeren bir aminoasittir. Homosistein plazmada 4 form halinde bulunmaktadır. Serbest tiyol yapısında (%1), özellikle albumin olmak üzere plazma proteinlerine disulfid bağıyla bağlı olarak (%70-80), diğer homosistein molekülleriyle dimer yapıda veya tiyol yapılarıyla bağlı halde (%20-30).

Total plazma homosisteini terimi, bütün formları içermektedir. (Şekil 2.1) Remetilasyon ve transsulfirasyon olmak üzere iki yolla metabolize edilir. Diyetle alınmamakla birlikte metabolizması bazı vitaminlerle ilişkilidir. Homosistein metabolizmasındaki değişiklikler ateroskleroz, venöz tromboz, malignite ve nöral tüp defekti gibi birçok patolojide önemli bir rol oynamaktadır.



Şekil 2.1: Plazma homosistein formları (Brattström L, Wilcken DE: Homocysteine and cardiovascular disease: cause or effect? Am J Clin Nutr. 2000; 72:315-323)

HHS, genel populasyonda %5 oranında görülmektedir. Bu oran, semptomatik aterosklerotik vasküler hastalığı olanlarda %13-47 arasındadır. Hafif HHS'li hastalar genellikle 30-40'lı yaşlarda, tekrarlayıcı arteriyel ve venöz tromboz veya premature koroner arter hastalığı (KAH) ile gelirler.

Homosistein iki yolla metabolize edilmektedir:

- Remetilasyon
- Transsulfürasyon

Remetilasyon siklusunda, homosisteine, metionin sentetazın katalizlediği bir reaksiyonla metil grubu eklenerek metionin oluşur. Vitamin B12 bu reaksiyonda kofaktör olarak rol oynar. Bu reaksiyon için metil vericisi N5-metil-tetrahidrofolat'dır (N5-metil-FH4) ve N5N10-metiltetrahidrofolat reduktaz (MTHFR) tarafından katalizlenir. MTHFR, folik asit bağımlı bir enzimdir.

Metionin ortamda fazla miktarda veya sistein sentezi gerekiyorsa, homosistein transsulfürasyon yoluna girer. Homosistein, vitamin B6 bağımlı bir enzim olan sistasyonin  $\beta$ -sentetaz (SBS) enziminin katalizlediği reaksiyonla serin ile birleştirilerek sistationin oluşturulur. Sistationin de yine vitamin B6 bağımlı bir enzim olan  $\gamma$ -sistationaz ile serine ve  $\alpha$ -ketobutirata metabolize edilir. Oluşan sistein, proteinlerin ve glutatyon yapısına katılır. Sulfata dönüşerek glikozaminoglikanların sentezinde kullanılır veya idrarla atılır.

Homosistein düzeylerinde, yemeklerden sonra kısmi yükselmeler olabileceği için, en az 12 saatlik açlıktan sonra düzey bakılması önerilmektedir. Normal total plazma homosistein düzeyleri açlıkta

5-15  $\mu\text{mol/L}$  arasında değişmektedir. Zaman ve ısıya bağımlı olarak kan hücrelerinden homosistein salınmasından dolayı, alınan kan örnekleri hemen santrifüj edilmelidir.

Açlıktaki seviyelerine göre HHS, hafif (15-30  $\mu\text{mol/L}$ ), orta (30-100  $\mu\text{mol/L}$ ) ve ağır (100  $\mu\text{mol/L}$  ve üzeri) olarak 3 gruba ayrılmıştır.

Plazma homosistein konsantrasyonlarına göre farklı klinik yorumlar yapılmaktadır. Homosisteinin vasküler hastalıklarla ilişkisini değerlendirildiğinde: Homosistein veya metabolitlerinin, aterotromboz patogenezindeki rolü tam olarak bilinmemesine rağmen vasküler endotel tabakasının vazoprotektif ve antitrombotik özelliklerinin değiştiğini ve buna bağlı yapısal ve fonksiyonel harabiyet geliştiğini gösteren araştırmalar bulunmaktadır. Hafif düzeydeki HHS'de, endotel disfonksiyonu orta ve ileri yaşlarda gözlenirken, ağır HHS ve homosistinuride genç çocukluk döneminde görülebilmektedir. 1969 yılında Kilmer McCully, teşhisleri tamamen farklı metabolik hastalıkları olan iki hastasında, homosistinuri ve damarlarda ileri derecede aterosklerotik değişiklikler saptamıştır. Her iki hastasının ortak yönlerinin yüksek serum homosistein düzeyleri olduğunu ve bu olgunun arteriyel hasara neden olabileceğini ileri sürmüştür.(1) Bu görüşünü kanıtlamak için 1990 yılında, kapsamlı bir çalışma yapmıştır. 194 vakalık otopsi serisinde, ateroskleroza yol açtığı bilinen risk faktörlerinin oranını araştırmıştır. Vakaların %74'ünde kolesterol düzeyleri normal olmasına rağmen, ateroskleroz düzeylerinde artış olduğunu tespit etmiştir.(24)

McCully, homosistein-tiyolaktan ve kolesterol bileşiği verdiği hayvanlarda, damar duvarında aterosklerotik lezyonlar ve lipid birikimleri tespit etmiştir. Moleküler düzeyde de elastik doku hasarı, miyointimal hücre hiperplazisi, kollajen birikimi ve kalsifikasyon geliştiğini göstermiştir. (25)

Wilcken ve Wilcken, homosistein-sistein disulfid konsantrasyonunun koroner arter hastalığı olanlarda daha yüksek olduğunu göstererek, hafif HHS ile vasküler hastalıklar arasında bir ilişki olduğunu kanıtlamışlardır. (26) Homosistein konsantrasyonlarının, semptomatik vasküler hastalığı olanlarda, kontrol gruplarına göre %31 oranında daha yüksek olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Vasküler hastalık açısından ileriye donuk bir değerlendirme yapıldığında, plazma homosistein düzeylerinin artmış miyokardiyal enfarktüs riski ile ilişkisi olduğu ortaya çıkmaktadır. (27)

Önceki hayvan deneyleri, HHS endotel hücreleri üzerindeki toksik etkisini ortaya atmıştır. Endotel hücre kültürleriyle yapılan in vitro çalışmalar, homosisteinin, hücre canlılık ve fonksiyonu üzerindeki toksik etkilerini göstermiştir. Ancak bu çalışmalar yüksek plazma homosistein konsantrasyonu sağlanarak yürütülmüştür. (28) Mevcut çalışmalar endotel hasarına bağlı platelet adhezyonu olduğu ve bunu takiben trombüs oluşumunun arttığını göstermektedir.

**Homosisteine bağlı vasküler hasarda etkili mekanizmalar: (29,30,31,32)**

- Prostosiklin ve NO üretiminde azalma
- Reaktif oksijen radikallerinin üretiminde artma
- Plazma antioksidan aktivitesinde azalma
- Von Willebrand faktor ve trombomodulinde azalma
- Doku faktörlerinin üretiminde artma
- Heparin sulfat salınımında azalma
- Faktör V, X ve XII aktivasyonunda artma
- Protein C aktivasyonunda azalma
- Antitrombin III üretiminde azalma
- Tromboksan A2 üretiminde artma
- Fibrinojen düzeyinde artma
- Vasküler düz kas hücrelerinde proliferasyon artışı
- Lipid peroksidasyonunda artma
- Kopuk hücre formasyonunda artma

Homosisteinin, endotel hücrelerine primer toksik etkisi oksidatif hasar yoluyla olur. Plazma ile karşılaştığında hızla kendi kendine okside olarak homosistin, mikst disulfitler ve homosistein-tiolaktone dönüşür. Homosistein'in oto-oksidasyonu esnasında açığa çıkan

süperoksit ve hidrojen peroksit gibi serbest oksijen radikallerinin endotel hasarından sorumlu olduğu sanılmaktadır. Superokside bağlı oluşan hidroksil radikallerinin endotel plazma membranında ve lipoprotein partiküllerinde lipid peroksidasyonunu başlattığı gösterilmiştir.(32,33)

Oluşan ürünler makrofajlar tarafından fagosite edilir ve erken aterosklerotik plakta köpük hücre formasyonu gelişir.Endotelin normal antitrombotik özelliğinin, protrombotik fenotipe dönüşmesinde faktör V, X ve XII aktivasyonunda artma, trombomodulin bağımlı protein C aktivasyonunda azalma, doku faktörlerinin üretiminde artmadan sorumludur. Homosistein ayrıca trombomodulin ve heparin sulfat ekspresyonunu azaltır. Tüm bu etkiler sonucunda trombin oluşumu kolaylaşır ve protrombotik bir ortam oluşur. Normal endotel hücreleri oksijen varlığında NO üreterek homosisteini, S-nitroso-homosisteine çevirerek non-toksik hale getirir. S-nitrosohomosistein ayrıca güçlü bir trombosit inhibitörü ve vazodilatatördür. Homosisteine uzun süreli maruziyet NO sentezini bozarak, endoteli homosisteine bağlı oksidatif hasara maruz bırakır ve endotel hasarını artırır.

Homosistein, vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonu yoluyla da aterogenezi hızlandırmaktadır. İn vitro homosistein, vasküler düz kaslarda mRNA' nın siklin D1 ve siklin A ekspresyonunu arttırarak Proliferasyonuna neden olur.

Tsai ve arkadaşları homosisteininaterojenik özelliğinin, vasküler düz kaslarda proliferasyon yapmasından kaynaklandığını ileri sürmektedir.(34,35)



## **5. GEREÇ VE YÖNTEM**

### **Hasta seçimi:**

Çalışmamız Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp fakültesi'nin 25/12/2014 tarihli, Protokol No:1801 GOA ve Karar No: 2014/38-30 olan etik kurul onayı yapılmıştır.

Kliniğimizde AAA tanısı alan, tedavi edilen ve tedavi sonrası izlenen hastalar 02/01/2015 – 30/06/2015 tarihleri arasında kayıt altına alınmıştır.

Aynı tarihler arasında kliniğimizde KABG uygulanan hastalar kayıt altına alınmıştır. Yine aynı tarihler arasında kliniğimize başvuran hastalar randomize olarak kayıt edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen hastalar BTA, BT, MRA, USG, DSA ile anevrizma tanısı alan , yine aynı tetkikleri ile anevrizması olmadığı gösterilen , CABG yapılan kontrol grubu olguların yaşları 42-83 yaş arasındaydı. Olguların 36 Erkek 19 Kadın cinsiyette. anevrizma olgularının 1' i Kadın diğer 14 'ü Erkek, normal kontrol grubu olgularının 14 'ü Kadın 6'sı Erkek , CABG grubunun 1'i Kadın 19 'u Erkek cinsiyetti.

Olguların tümünün Homosistein, LDL-K, HDL-K ve Trigliserid düzeyleri araştırıldı.

Abdominal aort anevrizması BTA ile ölçülen infrarenal 50 mm ve üzerindeki hastalar araştırmaya dahil edildi.

Trigliserid, LDL-K ve HDL-K biyokimya laboratuvarında orijinal Backman kitleri ile

Olympus 5800 otoanalizöründe spectrophotometrik olarak analiz edildi. Trigliserid;

Lipaz/pap.nocorrection yöntemi ile, LDL-K; Likit selective deterjan yöntemi ile, HDL-K;

Direkt HDL immüno-separation yöntemi ile çalışıldı ve sonuçları mg/dl olarak ifade edildi.

Homosistein ölçümü için her hastadan 3 cc kan numunesi alınarak bekletilmeden EDTA'lı

(etilen diamin tetra asetik asit) tüpte soğutmali santrifüj cihazı kullanılarak santrifüj edildi.

Ayrıştırılan serumlar -40 santigrad derecede saklandı. Homosistein duzeyleri, Agilent

1100 marka HPLC (High performance liquid chromatography) ve floresans dedektör

kullanarak ölçüldü.

## **5.İSTATİSTİKSEL YÖNTEM:**

Çalışmaya alınan hastaların demografik verileri, hasta özellikleri, preoperatif ve postoperatif laboratuvar değerleri prospektif olarak değerlendirilerek kaydedildi. İstatistiksel analiz için SPSS for Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiklerden ortalama, ortanca, standart sapma ile sayı ve yüzde kullanıldı. Homosistein değerinin normal ve yüksek olduğu gruplarda sayısal değerlerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Nitelik değerlerinin yüzde karşılaştırılması ise Ki-Kare ve Fisher kesin Ki-Kare testleri kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için p değerinin 0,05'ten küçük olması durumu kabul edildi.

## 6. BULGULAR :

**Tablo1:**

	GRUP	Sayı N	Ortalama	Standard Sapma	Orta	En Küçük	En Büyük	Aralık	p
HOMOSISTEIN	KONTROL	20	12,86	4,72	11,90	7,90	24,90	17,00	0,011
	ANEVRİZMA	15	16,94	6,99	15,40	6,22	36,70	30,48	

	GRUP	N	Mean Rank	Sum of Ranks
HOMOSISTEIN	KONTROL	20	14,18	283,50
	ANEVRİZMA	15	23,10	346,50
	Total	35		
	<b>HOMOSISTEIN</b>			
Mann-Whitney U	73,500			
Wilcoxon W	283,500			
Z	-2,551			
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,011			
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,009(a)			

Çalışmadaki olgular Cabg, Anevrizma ve kontrol grubu olarak üç ayrıldı. Anevrizma grubu ile kontrol grubu Homosistein düzeylerine göre Karşılaştırıldığına anlamlı fark saptandı. (p<0,05)

**Tablo 2:**

GRUP		Sayı N	Ortalama	Standard Sapma	Orta	En Küçük	En Büyük	Aralık	p
HOMOSISTEIN	CABG	20	12,89	6,85	11,70	2,00	31,30	29,30	0,808
	KONTROL	20	12,86	4,72	11,90	7,90	24,90	17,00	

GRUP		N	Mean Rank	Sum of Ranks
HOMOSISTEIN	KABG	20	20,05	401,00
	KONTROL	20	20,95	419,00
	Total	40		
<b>HOMOSISTEIN</b>				
Mann-Whitney U	191,000			
Wilcoxon W	401,000			
Z	-0,243			
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,808			

KABG grubu ile kontrol grubu Homosistein düzeylerine göre Karşılaştırıldığına anlamlı fark saptanmadı. ( $p>0,05$ )

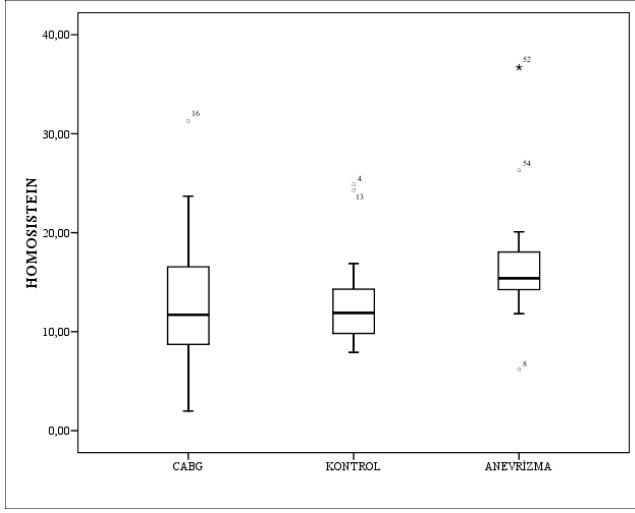
**Tablo 3:**

GRUP		Sayı N	Ortalama	Standard Sapma	Orta	En Küçük	En Büyük	Aralık	p
HOMOSISTEIN	CABG	20	12,89	6,85	11,70	2,00	31,30	29,30	0,039
	ANEVRİZMA	15	16,94	6,99	15,40	6,22	36,70	30,48	

GRUP		N	Mean Rank	Sum of Ranks
HOMOSISTEIN	KABG	20	14,90	298,00
	ANEVRİZMA	15	22,13	332,00
	Total	35		
<b>HOMOSISTEIN</b>				
Mann-Whitney U	88,000			
Wilcoxon W	298,000			
Z	-2,068			
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,039			
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	,039(a)			

CABG grubu ile Anevrizma grubu Homosistein düzeylerine göre Karşılaştırıldığına anlamlı fark saptandı. ( $p < 0,05$ )

**Sekil 1:**



Homosistein düzeyine göre tüm olgu gruplarındaki değerlerin grafik halinde gösterimi

**Tablo 4:**

	LDL	Sayı N	Ortalama	Standard Sapma	Orta	En Küçük	En büyük	Aralık	p
HOMOSISTEIN	<100	20	15,75	8,65	13,25	2,00	36,70	34,70	0,345
	>=100	35	12,98	4,40	12,70	3,95	24,30	20,35	

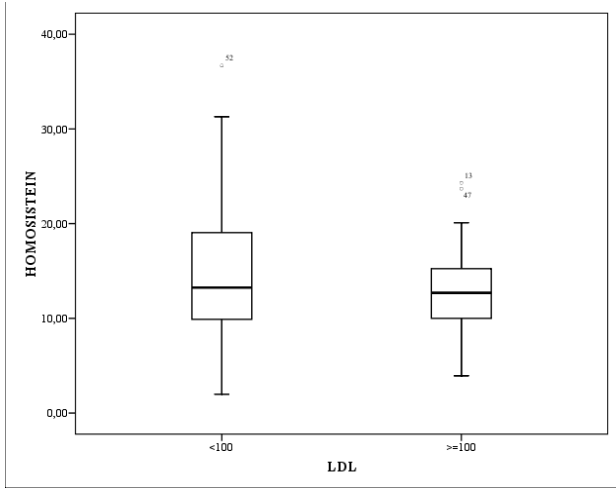
LDL		N	Mean Rank	Sum of Ranks
HOMOSISTEIN	<100	20	30,70	614,00
	>=100	35	26,46	926,00
	Total	55		

	HOMOSISTEIN
Mann-Whitney U	296,000
Wilcoxon W	926,000
Z	-0,945
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,345

Araştırmaya alınan tüm olgular LDL değeri 100 mg/dl değerine göre iki gruba ayrılarak Homosistein düzeyine göre karşılaştırıldığında homosistein düzeyi ile LDL düzeyi arasında korelasyon saptanmamıştır.

## **Sekil 2:**



Homosistein değerlerinin yüksek ve düşük LDL deęerlerine göre grafik ile gösterimi



**Tablo 5:**

	TRİGLİSERİD	Sayı N	Ortalama	Standard Sapma	Orta	En Küçük	En Büyük	Aralık	P
HOMOSİSTEİN	<150	32	13,13	7,02	11,95	2,00	36,70	34,70	0,072
	>=150	23	15,18	5,20	14,30	6,70	26,30	19,60	

	TRİGLİSERİD	N	Mean Rank	Sum of Ranks
HOMOSİSTEİN	<150	32	24,70	790,50
	>=150	23	32,59	749,50
	Total	55		
	<b>HOMOSİSTEİN</b>			
Mann-Whitney U	262,500			
Wilcoxon W	790,500			
Z	-1,801			
Asymp. Sig. (2-tailed)	0,072			

Araştırmaya alınan tüm olgular trigliserid değeri 150 mg/dl değerine göre iki gruba ayrılarak Homosistein düzeyine göre karşılaştırıldığında homosistein düzeyi ile trigliserid düzeyi arasında korelasyon saptanmamıştır.

## **7.TARTIŞMA:**

Abdominal aort anevrizmaları gerçek anevrizmalar içinde en sık görülen anevrizma tipidir. Günümüzde teşhis ve tedavi yöntemlerindeki gelişmelere ve ileri yaş populasyonunun artışına paralel olarak artış göstermiştir ancak; gelişen teknolojiye, ameliyat öncesi değerlendirme, anestezi, cerrahi yaklaşım ve postoperatif bakımdaki iyileşmelere rağmen, hala yüksek rüptür ve mortalite oranlarına sahiptir.

Farklı çalışmalarda rüptüre abdominal aort anevrizmalarının yılda her 100.000 ölümden 21 'e kadar artış gösterdiği görülmüştür. 50 yaş ve üzerindeki kişiler etkilenmekle beraber oran yaşla birlikte artar. Choksky ve ark. İngiltere ' de yaptıkları çalışmada 50 yaş üzerindeki AAA rütürüne bağlı ölümlerin erkek olgularda 76/100.000 kişi-yıl, kadın olgularda 11/100.000 kişi-yıl oranını saptanmışlardır. (36)

İnfrarenal aortada medial elastin tabakanın daha az kalınlıkta bir katman olması, aort çapının küçülüp vaso vasorumların sayısının azalması anevrizmaların bu bölgede daha çok yerleşim göstermesine zemin hazırlamaktadır . Abdominal aort anevrizması yaşlı populasyondaki kardiyovasküler ölüm nedenlerinin en önemlileri arasındadır. Ortalama yaşam süresinin artması sonucunda yaşlılarda abdominal aort anevrizması insidansı artış göstermiştir.

İngiltere tarama programında AAA insidansı 50 yaş üzerinde erkeklerde 3,5/1000 olduğu saptanmıştır. ABD de yapılan tarama çalışmasında ise Lederle ve ark. bu oranın 6,5/1000 saptanmışlardır. (36)

Abdominal aort anevrizması bireylerin yaşam süresini önemli ölçüde kısaltan önemli bir klinik durumdur. Tanı almamış AAA olgularında yüksek mortalite , morbidite ve elektif olmayan girişim zorunluluğu , kolay uygulanabilir bir tarama testini ideal kılmaktadır.

Vasküler hastalıkların ateroskleroz kümesi içindeki risk faktörleri arasında hiperlipidemi(HL), diabetes mellitus (DM), sigara ve hipertansiyonun (HT) yanısıra, orta düzeydeki serum homosistein yüksekliği bağımsız bir risk faktörü olarak karşımıza

çıkmaktadır.

Vasküler hastalıklarda risk artışı, homosistein aracılı endotel hücre disfonksiyonuna bağlanmıştır. Homosisteinin önemi 1976 da Wilcken ve ark. 'nın daha sonra 1984 yılında Brattstrom ve ark. 'nın yapmış olduğu lokomotif niteliinde iki çalışma ile KAH,SVH ve PAH da ortaya konmuştur.( 26,37)Clark ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, periferik vasküler hastalığı olanların %28'inde, serebrovasküler hastalığı olanların %42'sinde, koroner arter hastalığı olanların %30'unda orta düzey hiperhomosisteinemi(HHS) saptayarak, homosistein yüksekliğinin vasküler hastalık açısından bağımsız bir risk faktörü olduğunu ortaya koymuşlardır.(38)

Bu amaçla, anevrizma ve diğer vasküler hastalıklar arasındaki korelasyon nedeniyle; HHS önemli bir belirteçtir. AAA etiyopatogenezinde ateroskleroz rolü nedeniyle hiperhomosisteinemi çalışmalarına 2000 li yıllar ile başlanmış ve aradaki ilişki daha net ortaya konmuştur.

2000 yılında Burunelli ve ark. Orta düzey hiperhomosisteinemi(>15 mg/dl) 'nin AAA' da yüksek prevalansı çalışmasında 118 olgu üzerinde çalışmış ve cerrahi olarak tedavi ettikleri 58 olguda orta düzey hiperhomosisteineminin varlığını hatta bu hastalarda hipertansiyonun regüle edilmesine rağmen anevrizma ile hiperhomosisteineminin ilişkisinin devam ettiğini ortaya koymuşlardır.(39)

2004 yılında Marsi ve ark. 74 olgu ile yaptıkları çalışmada AAA ile homosistein düzeyinin korelasyonunu açık bir şekilde ifade etmişler. (40)

2007 yılında Halazun ve ark. 108 olgu ile yaptıkları çalışmada artmış homosistein düzeyinin AAA çapı artış hızıyla ilişkili olduğunu( >10 mm/yıl) dahi belirtmişlerdir .(41)

Hui Cao ve ark. 2014 yılında sonuçlanan 2004-2013 yılları arasında taradığı ; 463 AAA ve 463 kontrol grubu olmak üzere 926 olgu üzerinde yapmış olduğu geniş ölçekli çalışmada yüksek homosistein , düşük folat ve MTFRC677T mutasyonu araştırılmış ve sonuç olarak homosistein yüksekliğinin artmış AAA riskini ortaya koyduğu gösterilmiştir(42)

Literatürdeki major çalışmalara paralel olarak çalışmamızda, anevrizma olgularında homosistein yüksekliğinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğunu ortaya koyduk. (tablo 1,  $p<0,05$ )

Diğer taraftan anevrizma olgularının CABG olguları ile karşılaştırılmasında anevrizma olgularında homosistein düzeyinin anlamlı derecede arttığı istatistiksel olarak gösterildi. (tablo 2,  $p<0,05$ )

Trigliserid ve homosistein arasındaki ilişkiye baktığımızda , homosistein düzeyi ile yüksek trigliserid düzeyi arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. (tablo 5 ,  $p>0,05$ )

### **8.SONUC:**

Sonuç olarak çalışmamızda tespit edilen yüksek homosistein düzeyi ile AAA arasındaki korelasyon literatürle uyumludur. Ancak bu çalışma küçük ölçekli bir çalışma olduğundan HHS 'nin AAA tanı ve/veya taramasında kullanılabilmesi için çok daha geniş hasta gruplarının dahil edildiği ,farklı yaş grupları arasında ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Özellikle ülkemizde yapılacak büyük ölçekli çalışmalar ile hastalığın prevalansının belirlenmesi , risk faktörlerinin ortaya konması ve tanı-tarama programı oluşturulmasının gerekliliği anlaşılacaktır.

## **9. KAYNAKLAR:**

1. McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol*;56:111-28. 1969.
2. Di Minno G, Davi G, Margaglione M. Abnormally high thromboxane biosynthesis in homozygous homocystinuria. Evidence for platelet involvement and probucol-sensitive mechanism. *J Clin Investig*;92:1400–1406 ,1993.
3. Johnston KW, Rutherford RB, Tilson MD, Shah DM, Hollier L, Stanley JC. Suggested standards for reporting on arterial aneurysms. Subcommittee on Reporting Standards for Arterial Aneurysms, Ad Hoc Committee on Reporting Standards, Society for Vascular Surgery and North American Chapter, International Society for Cardiovascular Surgery. *J Vasc Surg* 1991;13:452-8.
4. Roman MJ, Devereux RB, Kramer-Fox R, O'Loughlin J. Two-dimensional echocardiographic aortic root dimensions in normal children and adults. *Am J Cardiol* 1989; 64:507–12.
5. Drexler M, Erbel R, Muller U, Wittlich N, Mohr-Kahaly S, Meyer J. Measurement of intracardiac dimensions and structures in normal young adult subjects by transesophageal echocardiography. *Am J Cardiol* 1990; 65: 1491–6
6. Johnston KW, Rutherford RB, Tilson MD, Shah DM, Hollier L, Stanley JC. Suggested standards for reporting on arterial aneurysms. Subcommittee on Reporting Standards for Arterial Aneurysms, Ad Hoc Committee on Reporting Standards, Society for Vascular Surgery and North American Chapter, International Society for Cardiovascular Surgery. *J Vasc Surg* 1991;13:452-8.
7. Steinberg CR, Morton A, Steinberg I. Measurement of the abdominal aortic after intravenous aortography in health and arteriosclerotic peripheral vascular disease. *AJR* 1965;95:703-8.
8. HSasaki Y, Isobe F, Kinugasa S, Iwata K, Murakami T, Saito M, Motoki M. Influence of coronary artery disease on operative mortality and long-term survival after abdominal aortic aneurysm repair. *Surg Today*. 2004;34(4):313-7.
9. HBayazit M, Gol MK, Battaloglu B, Tokmakoglu H, Tasmemir O, Bayazit K. Routine coronary arteriography before abdominal aortic aneurysm repair. *Am J Surg*. 1995 Sep;170(3):246-50.
10. Sterpetti AV, Cavallaro A, Cavallari N, Allegrucci P, Tamburelli A, Agosta F, Bartoli S. Factors influencing the rupture of abdominal aortic aneurysms. *Surgery, Gynecology & Obstetrics* 1991;173:175.
11. Darling RC, Messina CR, Brewster DC, Ottinger LW. Autopsy study of unoperated abdominal aortic aneurysms. *Circulation* 1977;56 (3 Suppl):II161-164.
12. Guirguis EM, Barber CG. The natural history of abdominal aortic aneurysms. *Am J Surg* 1991;162:481-483.
13. Brown PM, Pattenden R, Vernooy C, Zelt DT, Gutelius JR. Selective management of abdominal aortic aneurysms in a prospective measurement program. *J Vasc Surg* 1996;23:213-222
14. Nevitt MP, Ballard DJ, Hallett JW. Prognosis of abdominal aortic aneurysms: A population based study. *N Engl JMed* 1989;321:1009-1014.

15. Glimaker H, Holmberg L, Elvin A, Nybacka O, Almgren B, Bjorck CG, Eriksson I. Natural history of patients with abdominal aortic aneurysm. *European Journal of Vascular Surgery* 1991;5:125-130.
16. The UK Small Aneurysm Trial Participants. Mortality results for randomised controlled trial of early elective surgery or ultrasonographic surveillance for small abdominal aortic aneurysms. *Lancet*. 1998 Nov 21; 352:1649-55.
17. Lederle FA, Johnson GR, Wilson SE, Chute EP, Hye RJ, Makaroun MS, Barone GW, Bandyk D, Moneta GL, Makhoul RG. The aneurysm detection and management study screening program: validation cohort and final results. *Aneurysm Detection and Management Veterans Affairs Cooperative Study Investigators. Arch Intern Med* 2000 May 22;160(10):1425-30
18. RAP Scott, NM Wilson, HA Ashton, DN Kay. Influence of screening on the incidence of ruptured abdominal aortic aneurysm: 5-year results of a randomized controlled study. *British Journal of Surgery* 1995 82: 1066-70.
19. Bernstein EF, Chan EL. Abdominal aortic aneurysm in high-risk patients. Outcome of selective management based on size and expansion rate. *Annals of Surgery* 1984;200:255-263.
20. Cronenwett JL, Murphy TF, Zelenock GB, Whitehouse WM, Lindenauer SM, Graham LM, Quint LE, Silver TM, Stanley JC. Actuarial analysis of variables associated with rupture of small abdominal aortic aneurysms. *Surgery* 1985;98:472-483.
21. Schermerhorn M. Should usual criteria for intervention in abdominal aortic aneurysms be "downsized," considering reported risk reduction with endovascular repair? *Ann N Y Acad Sci*. 2006 Nov; 1085:47-58.
22. Coppi G, Silingardi R, Gennai S, Saitta G, Ciardullo AV. A single-center experience in open and endovascular treatment of hemodynamically unstable and stable patients with ruptured abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg*. 2006 Dec;44(6): 1140-7.
23. HZarins CK, Crabtree T, Bloch DA, Arko FR, Ouriel K, White RA. Endovascular aneurysm repair at 5 years: Does aneurysm diameter predict outcome? *J Vasc Surg*. 2006 Nov;44(5):920-29; discussion 929-31.
24. McCully KS: Atherosclerosis, serum cholesterol and homocysteinemia theory: A retrospective study of 194 consecutive autopsies. *Am J Med Sci* 1990; 299:217-221
25. McCully KS, Ragsdale BD: Production of arteriosclerosis by homocysteinemia. *Am J Pathol* 1970; 61: 1-11
26. Wilcken DE, Wilcken B: The pathogenesis of coronary artery disease. A possible role for methionine metabolism. *J Clin Invest* 1976; 57:1079-1082
27. Nygard O, Nordrehaug JE, Refsum H, Ueland PM Farstad M, Vollset SE: Plasma Homocysteine Levels and Mortality in Patients with Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 1997; 337:230-237
28. Wall RT, Harlan JM, Harker LA, Striker GE: Homocysteine-induced endothelial cell injury in vitro: A model for the study of vascular injury. *Thromb Res* 1980; 18:113-121
29. Chao CL, Kuo TL, Lee YT: Effects of methionine-induced hyperhomocysteinemia on endothelium-dependent vasodilation and oxidative status in healthy adults. *Circulation* 2000; 101:485-490

30. Outinen PA, Sood SK, Liaw PC, Sarge KD, Maeda N, Hirsh J, Ribau J, Podor TJ, Weitz JI, Austin RC: Characterization of the stress inducing effects of homocysteine. *Biochem J* 1998; 332:213-221
31. Jakubowski H: Metabolism of homocysteine thiolactone in human cell cultures. Possible mechanism for pathological consequences of elevated homocysteine levels. *J Biol Chem* 1997; 272:1935-1942
32. Loscalzo J: The oxidant stress of hyperhomocyst(e)inemia. *J Clin Invest* 1996; 98:5-7
33. Heinecke JW, Kawamura M, Suzuki L, Chait A: Oxidation of low density lipoprotein by thiols: superoxide-dependent and -independent mechanisms. *J Lipid Res* 1993; 34:2051-2061
34. Tsai J C, Perrella MA, Yoshizumi M: Promotion of vascular smooth muscle cell growth by homocysteine: a link to atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 6369 – 6373
35. Tsai JC, Wang H, Perrella MA: Induction of cyclin A gene expression by homocysteine in vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest* 1996; 97: 146-153
36. Rutherford vascular surgery. 7th edition, part 2. P: 1929
37. Brattstrom LE, Hardebo JE, Hultberg BL. Moderate homo-cysteinemia—a possible risk factor for arteriosclerotic cerebro-vascular disease. *Stroke* 1984; 15: 1012–1016.
38. Clarke R, Halsey J, Bennett D, Lewington S. *J Inher Metab Dis.* 2011 Feb;34(1):83-91 Homocysteine and vascular disease: review of published results of the homocysteine-lowering trials.
39. Brunelli T, Prisco D, Fedi S, Rogolino A, Farsi A, Marcucci R, Giusti B, Pratesi C, Pulli R, Gensini GF, Abbate R, Pepe G. High prevalence of mild hyperhomocysteinemia in patients with abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg.* 2000 Sep;32(3):531-6.
40. Abdominal Aortic Aneurysm and its Correlation to Plasma Homocysteine, and Vitamins A. A. Warsi,<sup>1</sup> B. Davies,<sup>2</sup> G. Morris-Stiff,<sup>1</sup> D. Hullin<sup>1</sup> and M. H. Lewis<sup>1\*</sup> *Eur J Vasc Endovasc Surg* 27, 75–79 (2004)
41. Halazun KJ, Bofkin KA, Asthana S, Evans C, Henderson M, Spark JI. Hyperhomocysteinemia is associated with the rate of abdominal aortic aneurysm expansion. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* **2007** Apr;33(4):391-4; discussion 395-6.
42. Cao H, Hu X, Zhang Q, Li J, Liu B, Wang J, Shao Y, Zhang Z, Liu C, Hu H, Zhang J, Xin S. Hyperhomocysteinemia, low folate concentrations and MTHFR C677T mutation in abdominal aortic aneurysm. *Vasa.* 2014 May;43(3):181-8.